

U 890416

PCT/JP00/00454

日 本 国 特 許 庁

14.03.00

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

EV

REC'D 28 APR 2000

WIPO

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

1999年 3月12日

出 願 番 号

Application Number:

平成11年特許願第065797号

出 願 人

Applicant(s):

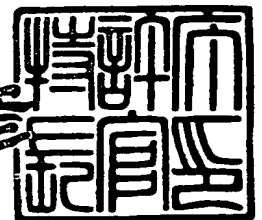
サンスター株式会社

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 4月14日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

近 藤 隆 彦



出証番号 出証特2000-3025792

【書類名】 特許願
【整理番号】 11JP0002
【提出日】 平成11年 3月12日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61K 7/16
A61K 31/00

【発明者】

【住所又は居所】 京都市左京区聖護院西町12メゾン清水201

【氏名】 水谷 健一

【発明者】

【住所又は居所】 滋賀県大津市大平2-15-4

【氏名】 川井 康弘

【特許出願人】

【識別番号】 000106324

【氏名又は名称】 サンスター株式会社

【代表者】 金田 博夫

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 026653

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

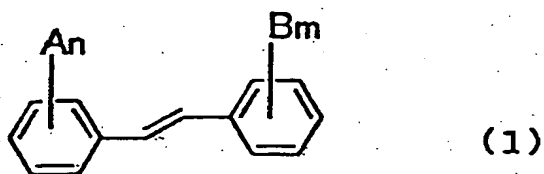
【書類名】 明細書

【発明の名称】 歯肉結合組織の退化又は歯槽骨の減少を伴う疾患の治療または予防用の医薬組成物、口腔用組成物及び飲食品組成物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (1)

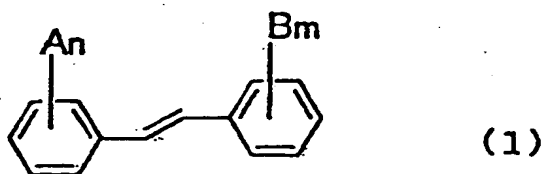
【化 1】



[式中 A 及び B は同一又は異なって、ハロゲン原子、アミノ基、アミジノ基、アニリノアミド基、メルカプト基、スルホン酸基、リン酸基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_5$ アルキル基、糖残基または $-OR_1$ (R_1 は水素原子、 $C_1 \sim C_5$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_5$ アルキル基または $C_2 \sim C_5$ アルケニル基を示す。) もしくは $-OCOR_2$ (R_2 は水素原子、 $C_1 \sim C_5$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_5$ アルキル基または $C_2 \sim C_5$ アルケニル基を示す。) を示す。n および m は、同一又は異なって、0 ~ 5 の整数を示す。] で表されるスチルベン系化合物およびその多量体から選ばれる少なくとも 1 種を有効成分することを特徴とする歯肉結合組織の退化又は歯槽骨の減少を伴う疾患の治療または予防を目的とする医薬品組成物。

【請求項 2】 一般式 (1)

【化 2】

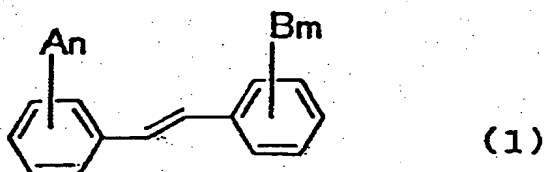


[式中 A 及び B は同一又は異なって、ハロゲン原子、アミノ基、アミジノ基、アニリノアミド基、メルカプト基、スルホン酸基、リン酸基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_5$

アルキル基、糖残基または $-OR_1$ (R_1 は水素原子、 $C_1 \sim C_5$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_5$ アルキル基または $C_2 \sim C_5$ アルケニル基を示す。) もしくは $-OCOR_2$ (R_2 は水素原子、 $C_1 \sim C_5$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_5$ アルキル基または $C_2 \sim C_5$ アルケニル基を示す。) を示す。nおよびmは、同一又は異なって、0～5の整数を示す。]で表されるスチルベン系化合物およびその多量体から選ばれる少なくとも1種を有効成分することを特徴とする歯肉結合組織の退化又は歯槽骨の減少を伴う疾患の治療または予防を目的とする口腔用組成物。

【請求項3】 一般式(1)

【化3】



[式中A及びBは同一又は異なって、ハロゲン原子、アミノ基、アミジノ基、アニリノアミド基、メルカプト基、スルホン酸基、リン酸基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_5$ アルキル基、糖残基または $-OR_1$ (R_1 は水素原子、 $C_1 \sim C_5$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_5$ アルキル基または $C_2 \sim C_5$ アルケニル基を示す。) もしくは $-OCOR_2$ (R_2 は水素原子、 $C_1 \sim C_5$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_5$ アルキル基または $C_2 \sim C_5$ アルケニル基を示す。) を示す。nおよびmは、同一又は異なって、0～5の整数を示す。]で表されるスチルベン系化合物およびその多量体から選ばれる少なくとも1種を有効成分とすることを特徴とする歯肉結合組織の退化又は歯槽骨の減少を伴う疾患の治療または予防を目的とする飲食品組成物。

【請求項4】 一般式(1)で表される化合物が、少なくとも3位、5位および4'位が同一又は異なって、水酸基、糖残基または $-OCOR_2$ [R_2 は前記と同じ。]により置換されている化合物であることを特徴とする請求項1、2及び3項の何れか1項に記載の組成物。

【請求項5】 一般式(1)で表される化合物が、タデ科植物またはブドウ科植物、バイケイソウ、桑からなる群より選ばれる一種又は二種以上の植物に由

来することを特徴とする請求項 1～4 の何れか 1 項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は歯肉結合組織の退化又は歯槽骨の減少を伴う疾患の治療または予防に有用な特定のスチルベン系化合物を含有する医薬組成物、口腔用組成物、飲食品組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】

歯を支持し、歯に加わる外力を吸収する機能を持っている部分を歯周組織と呼び、歯肉、歯根膜、歯槽骨、セメント質から構成される。歯肉結合組織の退化や、歯槽骨の吸収を伴う疾患は、最終的には歯を永久に失う事になり、日常生活に大きな支障を与えるだけでなく、消化不良からくる栄養障害など、全身の健康状態に深刻な影響をもたらすことが知られてきている。これらに關与する疾患は多く知られており、中でも歯周疾患は代表的な原因疾患とされている。歯周疾患の原因としてはプラークと歯石が初発因子であり、それを増長させる因子として食事内容、口腔内清掃状態、歯周ポケットの形成、口腔内環境などの局所的な要因に加えて、全身疾患や加齢、ストレス、内分泌系因子、遺伝性疾患などの全身的な要因も知られている。これらに対しては、様々な治療がなされているが、歯肉結合組織の退化や、歯槽骨の吸収に対して、さらなる予防あるいは改善が望まれている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、歯肉結合組織の退化又は歯槽骨の減少を伴う疾患の治療または予防に優れた効果を有する医薬組成物、口腔用組成物、飲食品組成物を提供するものである。

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、植物成分に含まれる生理活性物質について鋭意検討を重ねた結

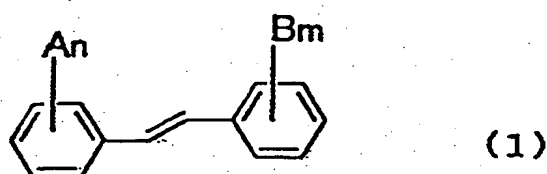
果、スチルベン系化合物に歯肉結合組織の退化や、歯槽骨の吸収の予防および改善効果を有することを見出し本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、以下の各項に示す発明を提供するものである。

項1 一般式(1)

【0005】

【化4】



【0006】

[式中A及びBは同一又は異なって、ハロゲン原子、アミノ基、アミジノ基、アニリノアミド基、メルカプト基、スルホン酸基、リン酸基、ヒドロキシ $C_1\sim C_5$ アルキル基、糖残基または $-OR_1$ (R_1 は水素原子、 $C_1\sim C_5$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1\sim C_5$ アルキル基または $C_2\sim C_5$ アルケニル基を示す。) もしくは $-OCOR_2$ (R_2 は水素原子、 $C_1\sim C_5$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1\sim C_5$ アルキル基または $C_2\sim C_5$ アルケニル基を示す。) を示す。nおよびmは、同一又は異なって、0～5の整数を示す。]で表されるスチルベン系化合物およびその多量体から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する事を特徴とする歯肉結合組織の退化又は歯槽骨の減少を伴う疾患の治療または予防用の医薬組成物。

項2 一般式(1)で表されるスチルベン系化合物およびその多量体から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する事を特徴とする歯肉結合組織の退化又は歯槽骨の減少を伴う疾患の治療または予防用の口腔用組成物。

項3 一般式(1)で表されるスチルベン系化合物およびその多量体から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する事を特徴とする歯肉結合組織の退化又は歯槽骨の減少を伴う疾患の治療または予防用の飲食品組成物。

項4 一般式(1)で表される化合物が、少なくとも3位、5位および4'位が同一又は異なって、水酸基、糖残基または $-OCOR_2$ [R_2 は前記と同じ。]によ

り置換されている化合物である事を特徴とする請求項 1～3 の何れか 1 項に記載の組成物。

項 5 一般式 (1) で表される化合物が、タデ科植物またはブドウ科植物、パイケイソウ、桑からなる群より選ばれる一種又は二種以上の植物に由来することを特徴とする請求項 1～4 の何れか 1 項に記載の組成物。

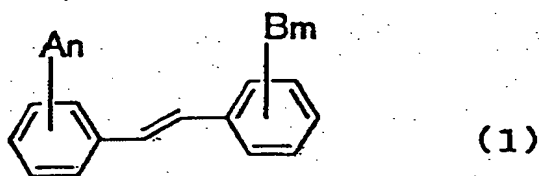
【0007】

【発明の実施の形態】

本発明に用いるスチルベン (stilbene) 系化合物は一般式 (1) :

【0008】

【化 5】



【0009】

[式中 A 及び B は同一又は異なって、ハロゲン原子、アミノ基、アミジノ基、アニリノアミド基、メルカプト基、スルホン酸基、リン酸基、ヒドロキシ $C_1\sim C_5$ アルキル基、糖残基または $-OR_1$ (R_1 は水素原子、 $C_1\sim C_5$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1\sim C_5$ アルキル基または $C_2\sim C_5$ アルケニル基を示す。) もしくは $-OCOR_2$ (R_2 は水素原子、 $C_1\sim C_5$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1\sim C_5$ アルキル基または $C_2\sim C_5$ アルケニル基を示す。) を示す。n および m は、同一又は異なって、0～5 の整数を示す。] で表される。

【0010】

ハロゲン原子は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが挙げられる。炭素数 1～5 のアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基などの直鎖状または分岐状のアルキル基が挙げられる。炭素数 1～5 のヒドロキシアルキル基としては、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキ

シn-プロピル基、ヒドロキシイソプロピル基、ヒドロキシn-ブチル基、ヒドロキシn-ペンチル基などの直鎖状または分岐状のヒドロキシアルキル基が挙げられる。炭素数2～5のアルケニル基としては、ビニル基、イソプロペニル基、アリル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-メチルアリル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基などの直鎖状または分岐状のアルケニル基が挙げられる。糖残基としては、ペントース、ヘキソースなどの単糖類およびその誘導体（たとえばデオキシ糖、アミノ糖、ウロン酸、糖アルコールなど）、二糖類、三糖類などが挙げられる。

【0011】

本発明にいう糖残基は、糖の還元末端のグリコシド炭素原子に結合した水酸基の水素原子がはずれた基であり、ペントースの例としては、D-アラビノース、L-アラビノース、D-キシロース、L-キシロース、D-リボース、D-リブロースなどが挙げられる。

ヘキソースの例としては、D-ガラクトース、L-ガラクトース、D-グルコース、D-フルクトース、D-マンノース、D-タロース、L-ソルボース、D-タガロースなどが挙げられる。

【0012】

デオキシ糖の例としては、上記に記載した単糖類のデオキシ糖、たとえば、D-2-デオキシリボース、L-ラムノース、L-フコースなどが挙げられる。

アミノ糖の例としては、上記に記載した単糖類のアミノ糖、たとえば、N-アセチルグルコサミン、N-アセチルガラクトサミン、N-アセチルノイラミン酸などが挙げられる。

ウロン酸の例としては、グルクロン酸、マンヌロン酸、ガラクツロン酸、イズロン酸などが挙げられる。

糖アルコールの例としては、D-グルシトール、D-マンニトール、リビトール、ガラクチトールなどが挙げられる。

【0013】

二糖類の例としては、上記に記載した単糖類を適当に組み合わせて得られる二糖類が挙げられる。たとえば、スクロース、ラクトース、トレハロース、マルト

ース、ソロビオース、キシロビオース、メリビオース、ルチノース、ビシアノース、トレハロサミン、コンドロシンなどに代表される。

三糖類の例としては、上記に記載した単糖類を適当に組み合わせて得られる三糖類が挙げられる。たとえば、ラフィノース、マルトトリオース、セロトリオース、マンニトリオースなどに代表される。

【0014】

一般式(1)において、 n と m は、0から5の整数を示すが、各々同一でも異なっても良い。本発明組成物は、一般式(1)で表される化合物の二量体、三量体などの多量体を含有していても良い。二量体としては、 α -ビニフェリン(α -Viniferin; レスベラトロール(Resveratrol)の二量体); 三量体としては、 ϵ -ビニフェリン(ϵ -Viniferin; レスベラトロール(Resveratrol)の三量体); 四量体としては、ホペフェノール(Hopeaphenol; レスベラトロール(Resveratrol)の四量体)などが挙げられる。

【0015】

以下に、一般式(1)で表されるスチルベン系化合物およびその多量体の中で、好ましい化合物群を示す。

(1) n および m が共に0である化合物[即ち、スチルベン(Stilbene)]

(2) n および m が同一または異なって0~5の整数であり、置換基が全て水酸基であるスチルベン系化合物(ただし、 n および m は同時に0ではない)。

具体例としては、4,4'-スチルベンジオール(4,4'-stilbenediol)、3,5-スチルベンジオール(3,5'-stilbenediol)、レスベラトロール(Resveratrol)[即ち、3,5,4'-スチルベントリオール(3,5,4'-stilbenetriol)]などが挙げられる。

(3) n および m が同一または異なって0~5の整数であり、置換基のいずれかが糖残基であるスチルベン系化合物(ただし、 n および m は同時に0ではない)。

具体例としては、ラポンチシン(Rhaponticin)[即ち、4'-methoxy-3,3',5-stilbenetriol-3-glucoside]、ポリダティン(Polydatin)[即ち、パイシード(Piceid)、または3,5,4'-スチルベントリオール-5-グルコシド(3,5,4'-stilbe

netriol-5-glucoside)]、3,4'5-スチルベントリオール-4'-グルコシド (3,4'5-stilbenetriol-4'-glucoside)、2,3,5,4'-スチルベンテトラオール-2-グルコシド (2,3,5,4'-stilbenetetraol-2-glucoside) などが挙げられる。

(4) n および m が同一または異なって 0～5 の整数であり、少なくとも 3 位、5 位、4' 位に置換基が存在するスチルベン系化合物 (ただし、n および m の和は 3 以上である。)。

具体例としては、レスベラトロール、ラボンチシン、ポリダティン、3,4'5-スチルベントリオール-4'-グルコシド、2,3,5,4'-スチルベンテトラオール-2-グルコシドなどが挙げられる。

(5) n および m が同一または異なって 1～5 の整数であり、少なくとも 4 位、4' 位に置換基が存在するスチルベン系化合物。

具体例としては、スチルバミジン (Stilbamidine) [即ち、4,4'-ジアミジノスチルベン (4,4'-diamidinostilbene)]、4,4'-ジアミノスチルベン (4,4'-diaminostilbene)、4,4'-スチルベンジオール (4,4'-stilbenediol) などが挙げられる。

(6) n および m が同一または異なって 0～5 の整数であり、置換基のいずれかが一つがスルホン酸基またはカルボキシ基であるスチルベン系化合物 (ただし、n および m は同時に 0 ではない)。

具体例としては、4,4'-ジアミノ-2,2'-スチルベンジスルホン酸 (4,4'-diamino-2,2'-stilbenedisulfonic acid)、2-カルボキシ-3,4'-スチルベンジオール (2-carboxy-3,4'-stilbenediol) などが挙げられる。

(7) n および m が同一または異なって 0～5 の整数であり、置換基のいずれかが一つがアルコキシ基であるスチルベン系化合物 (ただし、n および m は同時に 0 ではない)。

具体例としては、4-メトキシスチルベン (4-methoxystilbene)、2,5'-ジメトキシ-4,4'-スチルベンジオール (2,5'-methoxy-4,4'-stilbenediol) などが挙げられる。

(8) 置換基が $-OR_1$ であるスチルベン系化合物。

(9) 上記 (1)～(8) の化合物の二量体。

具体例としてはレスベラトロールの二量体である α -ビニフェリンが挙げられる。

上記に示した化合物の中でも、(2)、(3)及び(4)のスチルベン系化合物が好ましく、これらに含まれる化合物の中でも、さらに3位、5位及び4'位の置換基が同一または異なって水酸基、 $-\text{OSOR}_2$ または糖残基であるスチルベン系化合物が好ましく、特にレスベラトロール、ポリダティンが好ましい。また、多量体としては、 α -ビニフェリン及び ϵ -ビニフェリンが好ましい。

【0016】

また、本発明組成物が飲食品組成物である場合には、上記(8)のスチルベン系化合物が好ましい。

一般式(1)に表されるスチルベン系化合物は、公知の方法によって合成することができ、たとえば該当するフォスフォニウム塩と該当するアルデヒドのヴィッティッヒ反応によって合成することができる。(E.Reimann" Tetrahedron Letters" 47,4051(1970)参照)。

【0017】

一般式(1)で表される化合物としては、該化合物を含有する植物を乾燥、抽出、精製などの処理をすることによって得られた乾燥物、抽出物などを用いても良い。本発明において、これら乾燥物、抽出物などをも通る場合を"植物由来"であるという。

かかる植物としては、たとえば、乾燥物中に一般式(1)の化合物を約0.0001重量%以上含有するような植物を用いることができ、このような植物としては、タデ科植物、ブドウ科植物、バイケイソウ、桑などが挙げられる。

【0018】

本発明に用いられるタデ科植物は、一般式(1)で表されるスチルベン系化合物を含有するものであれば特に限定されるものではないが、代表的な植物としては、アイ (Polygonum tinctorium) イブキノトラノオ (Polygonum bistorta)、ソバ (Fagopyrum esculentum)、ダイオウ (Rheum spp.)、ツルドクダミ (Polygonum multiflorum)、イタドリ (Polygonum cuspidatum) などが挙げられる。この中でも、特にダイオウ (Rheum spp.)、ツルドクダミ (Polygonum multiflo

rum)、イタドリ (Polygonum cuspidatum) にはスチルベン系化合物の含有量が多いため好ましく、さらに好ましくは、レスベラトロール類を多く含有するツルドクダミ (Polygonum multiflorum) とイタドリ (Polygonum cuspidatum) が好ましい。使用する部位も特に限定されるものではないが、根茎または根が好ましい。

【0019】

本発明に用いられるブドウ科植物 (Vitaceae) は、一般式 (1) で表されるスチルベン系化合物を含有するものであれば特に限定されるものではないが、代表的な植物の品種としては、ビステイス種 (*Vitis* spp.) が挙げられる。具体的には欧、中東品種のビステイス ビニフェラ種 (V. vinifera)、北米品種のビステイス ラブルスカ種 (V. labrusca)。ビステイス カリフォルニア種 (*V. California*) に代表される 15 品種。北米ミュカディン種のビステイス ムソニャーナ種 (*V. Munsoniana*) に代表される 2 品種。アジア品種のビステイス アミュレンシス種 (*V. Amurensis*) に代表される 3 品種が挙げられる。このなかでもビステイス ビニフェラ種 (V. vinifera)、ビステイス ラブルスカ種 (V. labrusca) および日本で開発された品種が好ましい。具体的にはイーレン (Airen), アリゴテ (Aligote), リースリング (Riesling), ソーヴィニオンブラン (Sauvignon blanc), トレッビアーノ (Trebiano), シャルドネ (Chardonnay), シュナンブラン (Chenin blanc), セミヨン (Semillon), ミュスカ (Muscat), カベルネソービニオン (Cabernet Sauvignon), カリニャン (Carignan), サンソー (Cinsaut), グルナッシュノワール (Grenache Noir), メルロ (Merlot), マタロ (Mataro), ピノノワール (Pinot Noir), サンジョヴェーゼ (Sangiovese), シラー (Syrah), ガメイ (Gamay), テンプラニーリョ (Tempranillo), トレッビアーノ (Trebiano), ゲヴェルツトラミネル (Gewurtraminer), ツバイゲルトレーベ (Zweigeltrebe), ミュラー トウルガウ (Muller-Thurgau), グロロー (Grolleau), カベルネフラン (Cabernet Franc), プチベルド (Petit Verdot), 甲州、マスカットベリー A、グラッククイーンが挙げられる。その中でも、特にビステイス ビニフェラ種 (V. vinifera) のカベルネソービニオン (Cabernet Sauvignon)、ピノノワール (Pinot Noir)、シラー (Syrah)、メルロ

(Merlot)、グルナッシュ (Grenache)、カリニャン (Carignan)、ネッピオーロ (Nebbiolo)、サンジョヴェーゼ (Sangiovese)、ガメイ (Gamay) やピステイス ラブルスカ種 (V. labrusca)、マスカットペリー A、グラッククイーンがスチルベン系化合物を多く含有するので好ましい。使用する部位も特に限定されるものではないが、葉または果実 (果皮、種子を含む) が好ましい。また、果実の場合は、未熟のものがより多くのスチルベン化合物を含有するため好ましい。

【0020】

本発明に用いられるバイケイソウ (*Veratrum album*) ユリ科の植物であり、使用する部位は特に限定されるものではないが、根茎が好ましい。

本発明に用いられる桑の使用する部位は特に限定されるものではないが、“桑の実” が好ましい。

【0021】

上記に挙げたスチルベン系化合物を含有する植物は、天然乾燥、熱風乾燥、凍結乾燥させたり、醗酵させたりしたものをそのまま使用するか、もしくは常法に従って、濃縮、抽出、粉末化などの処理を行なって得られたものを使用する。このような方法としては、例えば、特開昭61-171427号公報に記載されたような方法が挙げられる。

【0022】

本発明組成物における一般式 (1) のスチルベン系化合物の配合量は、本発明の所期の効果が得られるものであれば特に限定されるものではなく、組成物の形態などに応じて適宜設定できるものであるが、0.0001~5重量%、さらには0.001~1重量%、特に0.005~1重量%が好ましい。これら範囲は溶解性、嗜好性などの点から好ましい。

【0023】

本発明組成物を医薬品として使用する場合には、散剤、顆粒、錠剤、カプセル剤、液剤、軟膏、クリーム剤、ジェル剤、貼布剤など種々の製剤とすることができ、常法に従って注射薬、経皮吸収薬、経口薬や口腔内貼布剤や歯周ポケットへの注入製剤などに利用できる。

本発明における一般式 (1) の化合物の好ましい配合量は上述の通りであるが

、注射薬の場合には0.0002重量%以上、口腔粘膜吸収薬の場合には0.005%重量以上がより好ましい。

【0024】

投与方法は特に制限がなく各種形態に応じた方法により行なうことができ、例えば、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、液剤などは経口投与することができ、注射剤は静脈内や筋肉内、皮肉、皮下または腹腔内に投与する事が出来る。これら投与方法の中でも、本発明組成物の投与方法としては、口腔粘膜から吸収させる方法あるいは歯周組織へ注射する方法が好ましい。

【0025】

本発明に係る組成物には、必要に応じて骨代謝治療薬から選ばれる1種又は2種以上を組み合わせ併用する事により効果を更に高める事が出来る。骨代謝治療薬の例としてはレチノール、レチノイン酸などのビタミンA類化合物、コレカルシフェロール、エルゴステロール、7-デヒドロコレステロール、22-ジヒドロエルゴステロール、7-デヒドロシトステロール、7-デヒドロスチグマステロール、7-デヒドロカンペステロール、エルゴカルシフェロール、コレカルシフェロール、ビタミンD4、ビタミンD5、ビタミンD6、ビタミンD7などのビタミンD類化合物、フィロキノン、メナキノン、メナジオンなどのビタミンK類化合物、プロスタグランジンE1、プロスタグランジンE2などのプロスタグランジン類化合物、カルシトニン、副甲状腺ホルモン、副腎皮質ホルモンやホルモン様作用を有するホルモン類化合物、ソマトメジン、上皮成長因子、神経成長因子、軟骨由来因子、オステオネクチン、オステオカルシンなどの成長因子類、サイトカイン類、リンホカイン類、ジホスホネート類化合物などが挙げられる。

【0026】

本発明の組成物を口腔用として使用する場合には、液状、ペースト状、軟膏、粉体などの製剤に配合でき、またフロスなどの繊維担体に被覆、あるいは配合することができ、歯磨、液体歯磨、マウスウォッシュ、マウススプレー、歯ブラシ、デンタルフロス、歯間清掃具などの形態で利用できる。

本発明における一般式(1)の化合物の好ましい配合量は上述の通りであるが0.005%重量以上であることがより好ましい。

【0027】

本発明の組成物を飲食品として摂取する場合には、例えば、塊状、液状、シロップ状、粉末状、ゼリー状などの各種形態に、常法に従って調製でき、かかる形態の具体的な例としては、清涼飲料水、ジュース、茶類などの飲料（ドリンク剤）；粉末ジュース、粉末スープ、などの粉末飲料；クッキー、ビスケット、シリアル、チュアブル錠剤、チューイングガム、キャンディー、グミ、ウェハース、せんべいなどの菓子類；ドレッシング、ソース、粉末調味料などの調味料；パン、麺類、餅などの主食製品；病者用食品、特定保健用食品、栄養補助食品などの機能性食品として利用でき、キャンディーやチューイングガム、グミ、チュアブルが口腔内に長く滞留させて摂取できるので好ましい。

本発明では、本発明の効果を損なわない範囲で、通常、医薬品や食品、口腔製剤に用いられる成分、例えば、他の薬効成分、栄養素、動植物成分、賦形剤、増量剤、甘味料、香味剤、着色剤、防腐剤、乳化剤、可溶化剤、ハイドロトロップ剤などを適宜配合することができる。

【0028】

本発明組成物の投与量または摂取量については、その形態、患者または摂取者の年齢、性別、その他の条件、疾患の程度などにより適宜設定される。具体的には、予防のために日常の食生活において長期間にわたり摂取する場合は、一般式（1）のスチルベン系化合物の量が、1日成人1人当たり0.1～500mg程度、好ましくは0.5～100mg程度、より好ましくは1～50mg程度となるような量とするのがよい。

【0029】

また症状の緩和や治療を目的として積極的に投与または摂取する場合であって、経口投与または摂取する場合は、通常、1日成人一人当たり1～500mg程度、好ましくは10～500mg程度、更に好ましくは10～100mg程度となるような量にするのがよい。静脈注射など直接体内に投与する場合には、1日成人1人当たり0.01～50mg程度が好ましい。

本発明組成物は、1日に1回または数回に分けて投与または摂取する事ができる。

【0030】

【実施例】

以下、実施例に基づいて本発明をより詳しく説明するが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。なお、配合量の数値は、特に記載しない限りは「重量%」を意味する。

実施例 1：口腔内骨代謝改善貼布剤

下記の処方により各成分を混合して、常法に従って口腔内骨代謝改善貼布剤を調製した。

成分	配合量 (%)
グリセリン	76.9
トリアセチン	17.0
ヒドロキシエチルセルロース	4.0
アクリル酸エチルとメタクリル酸メチルおよび メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルの共重合体	2.0
レスベラトロール	0.1
合計	100.0

【0031】

実施例 2：歯肉結合組織の退化又は歯槽骨の減少を伴う疾患の予防食品

下記の処方により各成分を混合して、常法に従って歯肉結合組織の退化又は歯槽骨の減少を伴う疾患の予防用のタブレットを調製した。

成分	配合量 (%)
コラーゲン蛋白加水分解物	30.0
炭酸カルシウム	10.0
炭酸マグネシウム	5.0
蔗糖脂肪酸エステル	2.0
香料	0.5
結晶コレカルシフェロール	0.3
アスパルテーム	0.05
レスベラトロール	0.001

パラチノース	残部
合計	100.0

【0032】

実施例3：歯肉結合組織の退化又は歯槽骨の減少を伴う疾患の予防用飲料

下記の製造方法により各成分を混合して、常法に従って高齢者向け歯肉結合組織の退化又は歯槽骨の減少を伴う疾患の予防用飲料を調製した。

25%脱脂粉乳溶液に乳酸菌を接種しpH約4になるまで培養した後、均質化する。次いで、砂糖6.5部、オレンジ果汁10部、ペクチン30部を水に溶解し調製した甘味添加剤を均質化したヨーグルトに重量比で4：5の割合で加え混合する。更に、グルコン酸カルシウムとグルコン酸マグネシウムを重量比で2：1に混合したものを10部を水に溶解したものを20重量%の割合で加え混合した後に、最後にブドウ葉抽出液（レスバトロール含量0.05%）を10重量%添加して得られる。

【0033】

実施例4：歯磨剤

下記の製造方法により各成分を混合して、常法に従って歯磨剤を調製した。

成分	配合量 (%)
ピロリン酸カルシウム	42.0
グリセリン	20.0
ブドウ果皮抽出液	10.0
(レスバトロール含量0.005%)	
蔗糖脂肪酸エステル	2.0
ラウリル硫酸ナトリウム	1.5
カラギーナン	1.0
香料	1.0
ラウロイルサルコシン酸ナトリウム	0.5
ステビア抽出液	0.1
精製水	残部
合計	100.0

【0034】

実施例 5 : マウスウォッシュ

下記の製造方法により各成分を混合して、常法に従ってマウスウォッシュを調製した。

成分	配合量 (%)
エチルアルコール	40.0
グリセリン	15.0
ブドウジュース搾汁粕抽出液	10.0
(レスベラトロール含量 0.001%)	
蔗糖脂肪酸エステル	2.0
ポリオキシエチレン (60) 硬化ヒマシ油	1.0
香料	0.5
ステビア抽出液	0.01
クロルヘキシジン	0.005
精製水	残部
合計	100.0

【0035】

【発明の効果】

本発明の医薬品や飲食品、口腔製剤を投与または摂取、使用することにより、歯肉結合組織の退化又は歯槽骨の減少を伴う疾患の治療または予防することができる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 歯肉結合組織の退化又は歯槽骨の減少を伴う疾患の治療または予防用の医薬組成物、口腔用組成物及び飲食品組成物を提供する。

【解決手段】 スチルベン系化合物及びその多量体から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する歯肉結合組織の退化又は歯槽骨の減少を伴う疾患の治療または予防用医薬組成物、口腔用組成物及び飲食品組成物。

【選択図】 なし

特平11-065797

出願人履歴情報

識別番号 [000106324]

1. 変更年月日	1990年 8月23日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪府高槻市朝日町3番1号
氏 名	サンスター株式会社